·指南·共识·

乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识

《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组

【摘要】 乌司他丁具有抑制蛋白水解酶、调控炎症反应等作用，目前主要应用于急性胰腺炎，但也被应用于休克、脓毒症、重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、多种急性中毒、重症中暑、重度烧伤、严重创伤等其他临床常见急危重症及心搏骤停患者，而且已被临床常见急危重症诊治相关的多个指南/专家共识推荐。然而，目前关于乌司他丁的适应证及其用法、用量等尚缺乏统一意见。因此，为推动乌司他丁的规范化应用，《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组针对乌司他丁的作用机制、药代动力学、适应证及在常见急危重症中的应用方法等进行了归纳、总结，以期为乌司他丁在临床工作中的合理应用提供参考。

【关键词】 急危重症；乌司他丁；专家共识；急性胰腺炎；休克；脓毒症；重症肺炎；急性呼吸窘迫综合征；急性中毒；重症中暑；重度烧伤；严重创伤；心搏骤停

【中图分类号】 R 605.975　R 926　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0157

【引用本文】 《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组 . 乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0157.［www.chinagp.net］

Expert consensus on the application of ulinastatin in common clinical critical illness. Expert group of *expert consensus on the application of ulinastatin in common clinical critical illness*［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Expert Consensus on the Application of Ulinastatin in Common Clinical Critical Illness *Expert group of expert consensus on the application of ulinastatin in common clinical critical illness*

Corresponding authors：PAN Longfei，Associate chief physician/Associate professor；E-mail：panlonf@yeah.net

ZHANG Guoqiang，Chief physician/Professor；E-mail：zhangchong2003@vip.sina.com

MA Yuefeng，Chief physician；E-mail：2193017@zju.edu.cn

PEI Honghong，Chief physician；E-mail：18991237562@163.com

【Abstract】 Ulinastatin is mainly applied in the treatment of acute pancreatitis，but also in other common clinical critical illnesses such as shock，sepsis，evere pneumonia，cute respiratory distress syndrome，several acute poisoning，severe heat stroke，severe burns，severe trauma，and patients with sudden cardiac arrest for its roles in proteolytic enzymes inhibition and inflammatory responses regulation，which has been recommended by several guidelines/expert consensus on the diagnose and treatment of common clinical critical illness. However，there is currently a lack of consensus on the rational use of ulinastatin in terms of indications，usage，dosage，and others. Therefore，in order to promote the standardized application of ulinastatin，the expert group of *expert consensus on the application of ulinastatin in common clinical critical illness* summarized the mechanism，pharmacokinetics，indications of ulinastatin and its application methods in the treatment of common clinical critical illness，in order to provide a reference for the rational application of ulinastatin in clinical practice.

【Key words】 Emergency and critical diseases；Ulinastain；Expert consensus；Acute pancreatitis；Shock；Sepsis；Severe pneumonia；Acute respiratory distress syndrome；Acute poisoning；Severe heat stroke；Severe burns；Severe trauma；Cardiac arrest

乌司他丁由健康人新鲜尿液提取，具有抑制多种蛋白水解酶、稳定溶酶体膜、保护血管内皮、改善微循环、减少细胞凋亡、调控炎症反应、调节免疫功能等作用，已被广泛用于治疗急性胰腺炎。基于其作用机制，乌司他丁近年来的应用范围逐渐扩展至休克、脓毒症、重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）、多种急性中毒、

国际实践指南注册号：IPGRP-2022CN400

通信作者：潘龙飞，副主任医师，副教授；E-mail：panlonf@yeah.net

张国强，主任医师，教授；E-mail：zhangchong2003@vip.sina.com

马岳峰，主任医师；E-mail：2193017@zju.edu.cn

裴红红，主任医师；E-mail：18991237562@163.com

本文数字出版日期：2023-05-25

重症中暑、重度烧伤、严重创伤等临床常见急危重症并取得良好效果，亦有将其用于心搏骤停者。

目前，虽然在不同专业学 / 协会制订的关于上述临床常见急危重症的诊治指南 / 专家共识中均推荐应用乌司他丁，但关于其适应证选择、规范应用、用法用量等方面的推荐意见仍存在不同观点，且缺乏针对该药临床合理应用的整体推荐意见。因此，《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组组织、制订了《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》（以下简称本专家共识），以期为临床合理应用乌司他丁治疗常见急危重症提供参考。

1 本专家共识制定方法

本专家共识采用共识会议法制定，具体如下：由《中华急诊医学杂志》编辑部组织国内急诊医学、重症医学、临床药学等多个领域的专家组成《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组，从临床常见急危重症中确定病种，随后围绕乌司他丁在该病中的临床应用这一关键问题，结合国内外相关研究进展、指南、专家共识等，通过 3 次线上讨论会及多轮函审等方式反复讨论、修改，最终定稿。定稿后，《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组成员采用 Likert scale 法对所有推荐意见的推荐强度进行在线投票，1 分为强烈不推荐，2 分为不推荐，3 分为考虑推荐，4 分为推荐，5 分为强烈推荐，以投票专家评分的平均值作为最终评分。本专家共识结构见图 1。

本专家共识文献检索策略：检索数据库包括 PubMed、Medline、Embase、Cochrance Library、万方数据知识服务平台、中国知网等；检索时限为建库至 2022-12-31。

2 乌司他丁的作用机制和药代动力学是什么?

2.1 乌司他丁的作用机制 乌司他丁是一种尿胰蛋白酶抑制剂，也是人体天然存在的丝氨酸蛋白酶抑制剂，由两个串联的 Kunitz 结构域组成基本骨架，而该结构域具有广谱抑酶作用。乌司他丁的作用机制主要包括以下 5 个方面：

（1）抑制蛋白酶：乌司他丁的 Kunitz 结构域可通过与水解蛋白酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶、α－糜蛋白酶、透明质酸酶、纤溶酶、髓过氧化物酶等多种蛋白酶的丝氨酸结构结合而拮抗后者的活性，进而减轻由上述蛋白酶在炎症反应中导致的组织、器官损伤[1]。

（2）调控炎症反应：乌司他丁可通过抑制 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）/ 核因子－κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路活化而下调促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α（tumour necrosis factor-α，TNF-α）和白介素（interleukin，IL）-6 表达水平，上调抗炎细胞因子 IL-10、IL-13 表达水平，进而阻断炎症反应的级联放大，抑制过度炎症反应[2-4]。炎症反应发生时，内源性乌司他丁可被快速消耗。

（3）稳定溶酶体膜，减少细胞凋亡：乌司他丁不仅可稳定溶酶体膜，发挥细胞保护作用，还可通过下调凋亡蛋白酶 Caspase-3 表达水平、降低促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白（BCL-2-associated X protein，Bax）与 B 淋巴细胞瘤 2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）蛋白的比值而抑制细胞凋亡并改善组织病理状态[5-6]。

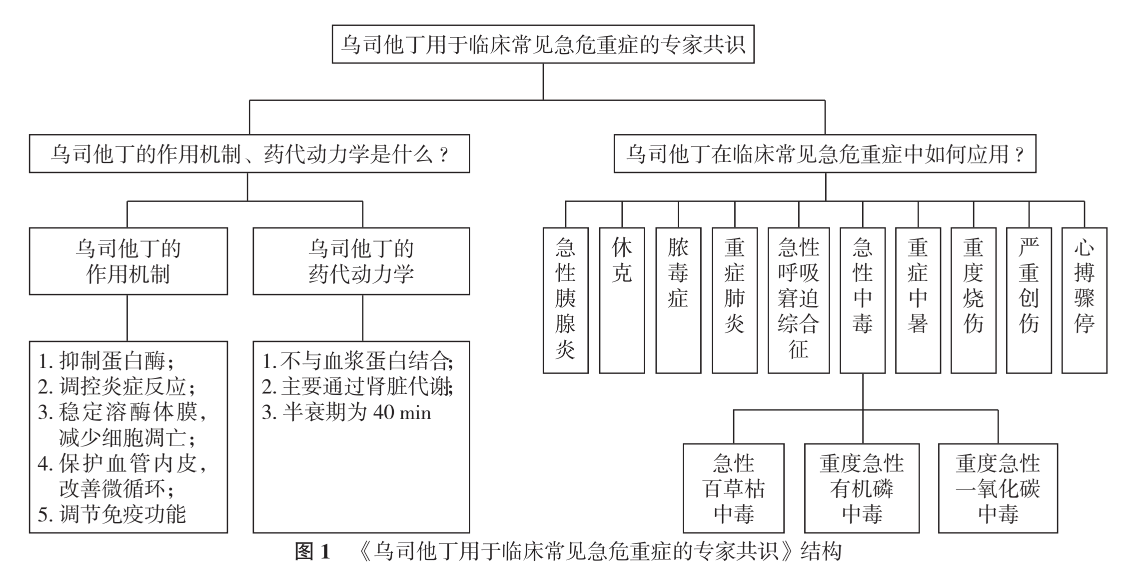


图 1 《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》结构

Figure 1 Structure of *expert consensus on the application of ulinastatin in common clinical critical illness*

（4）保护血管内皮，改善微循环：乌司他丁不仅可通过上调蛋白激酶B、内皮型一氧化氮合酶的表达而提高一氧化氮浓度及循环内皮祖细胞成血管能力，还可通过修正内在凋亡信号、抑制氧化损伤及炎症损伤所致血管内皮细胞损伤而改善血管通透性及微循环[7]。

（5）调节免疫功能：乌司他丁不仅可抑制淋巴细胞凋亡，还可通过调节淋巴细胞亚群比例而发挥免疫调节作用[8-9]。

2.2 乌司他丁的药代动力学　血液中的乌司他丁不与血浆蛋白结合，主要通过肾脏代谢和排泄。健康男性静脉注射乌司他丁后3 h内血药浓度会直线下降，清除半衰期为40 min；约24%的乌司他丁在静脉注射后6 h通过尿液排泄。

3 乌司他丁在临床常见急危重症中如何应用?

3.1 在急性胰腺炎中如何应用乌司他丁?

推荐意见1：针对急性胰腺炎尤其是重症急性胰腺炎患者，建议在标准治疗的基础上早期（患病1周以内）应用乌司他丁（推荐强度评分：4.5分）。

推荐剂量：10~20万U/次，1~3次/d，静脉滴注/静脉推注；可根据病情严重程度适当调整剂量。

胰酶异常激活导致胰腺损伤及炎性因子瀑布样释放、炎症反应级联放大、炎症反应平衡失控导致其他器官损伤甚至多器官功能不全是急性胰腺炎发生、发展及进展为重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）的重要机制。乌司他丁能广泛抑制与急性胰腺炎进展有关的胰酶的释放和活性，减少急性胰腺炎并发症的发生。我国多个急性胰腺炎诊治指南/专家共识均推荐早期、足量应用乌司他丁，针对SAP患者可给予乌司他丁20万U/次、3次/d静脉滴注；如伴有严重炎症反应，可适当增加乌司他丁剂量[10-13]。

HE等[14]通过对130例SAP患者进行回顾性分析发现，在标准治疗的基础上应用乌司他丁可改善SAP患者临床预后，但其疗效因剂量而异：接受乌司他丁40万U/d治疗者腹痛缓解时间短于接受乌司他丁20万U/d治疗者，接受乌司他丁60万U/d治疗者急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ（acute physiology and chronic health evaluation scoring system Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分低于接受乌司他丁20万U/d治疗者。ABRAHAM等[15]通过一项包含15个中心的多中心随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）（n=129）发现，在针对病因治疗及常规治疗的基础上应用乌司他丁（20万U/次，1次/12 h，治疗5 d）可降低SAP患者新发器官功能障碍发生率（观察组、安慰剂组新发器官功能障碍发生率分别为34.3%、90.6%）和22 d全因死亡率（观察组、安慰剂组22 d全因死亡率分别为2.8%、18.7%），LAGOO等[16]亦通过回顾性研究证实了该结果。马勇等[17]进行的一项包含33个RCT的Meta分析（n=1 786）结果显示，乌司他丁可有效降低SAP患者病死率。

3.2 乌司他丁应用于休克的时机及剂量是什么?

推荐意见2：针对休克患者，建议早期应用乌司他丁（推荐强度评分：4.1分）。

推荐剂量：10万U/次，1~3次/d，静脉滴注/静脉推注；可根据年龄、症状适当增减剂量。

休克发生时，有效循环血容量降低，组织微循环灌注急剧减少，进而导致重要器官功能障碍、代谢紊乱和结构破坏。在上述急性全身性病理过程中，炎性细胞激活、炎性及多种体液因子过度释放及其所致"瀑布效应"可进一步加剧全身多器官损伤[18-19]。由于过度炎症反应在器官功能障碍的发生、发展甚至进展为全身多器官功能衰竭（multiple organ failure，MOF）的过程中具有关键作用，因此尽早开始抗炎治疗、阻断炎症级联反应对改善休克患者多器官损伤尤为重要[19-20]。

PARK等[21]通过一项RCT发现，在针对病因治疗及常规治疗的基础上应用乌司他丁（10万U/次，1次/8 h，治疗7 d）可有效降低创伤失血性休克患者治疗48 h后中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil elastase，NE）水平，而NE可导致组织损伤及TNF-α等促炎因子激活。何健强等[22-23]通过一项关于失血性休克的Meta分析（包含7个临床研究）和一项关于低血容量性休克的Meta分析（包含13个临床研究）发现，早期使用乌司他丁（术前：10~30万U/次或1万U/kg；术后2~7 d：10~30万U/次，2~3次/d，部分研究术后未继续使用乌司他丁）可有效降低患者IL-6、IL-8等促炎因子水平并改善患者肝肾功能；王东等[24]进一步证实了该结论。赵品等[25]通过对128例创伤性休克患者进行回顾性分析发现，乌司他丁（30万U/次，3次/d，治疗7 d）可减轻轻、中度创伤性休克患者凝血功能紊乱。

付婧等[26]研究（n=40）发现，在抗感染、液体复苏等常规治疗的基础上应用乌司他丁（10万U/次，1次/8 h，治疗5 d）可有效降低感染性休克患者

TNF-α、IL-6、丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，提高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）水平。DONG 等[27]进行的一项回顾性队列研究（n=182）发现，在限制性液体复苏等治疗的基础上应用乌司他丁（20 万 U/ 次，1 次 /d，治疗 7 d）可有效降低脓毒性休克患者治疗 7 d 后血乳酸水平、血管外肺水指数、肺血管通透性指数、APACHE Ⅱ评分、序贯性器官功能衰竭评分，减轻患者炎症反应，提高患者体循环阻力指数、心排量、左心室射血分数、每搏量，进而改善患者血管通透性、心功能、血流动力学状态，减轻肺水肿。

3.3　乌司他丁在脓毒症中如何应用?

推荐意见 3：针对脓毒症患者，建议在常规治疗的基础上应用乌司他丁（推荐强度评分：4.3 分）。

推荐剂量：10~30 万 U/ 次，3 次 /d，静脉滴注 / 静脉推注。

感染可诱发炎症反应级联放大及促炎 / 抗炎反应平衡失调，进而导致器官损伤甚至功能不全，引发或加重脓毒症。动物实验表明，乌司他丁可降低脓毒症动物模型 IL-6、TNF-α 等促炎因子水平，提高 IL-10、IL-13 等抗炎因子水平，并可通过拮抗多种蛋白酶活性而调节炎症反应及氧化应激，进而保护脏器功能、减轻器官损伤[4，28]。此外，乌司他丁还可通过保护肠道屏障的完整性减轻脓毒症诱导的肠道损伤[29]，通过减少肝脏组织炎性细胞浸润而抑制脓毒症诱导的肝损伤[30]，通过改善肺毛细血管通透性而减轻肺损伤[31]，通过抑制肾细胞自噬、维持血管内皮钙黏蛋白表达、改善肾微循环灌注而保护肾功能[32]，通过抑制心肌细胞自噬而改善脓毒症诱导的心脏功能障碍[33]。我国多个关于脓毒症诊治的专家共识也指出，乌司他丁（20 万 U/ 次，1 次 /8 h，静脉滴注）不仅有助于改善脓毒症患者组织灌注及微循环，还可减轻炎症反应所致器官损伤，进而延缓病情进展[34-35]。

MENG 等[36]进行的一项回顾性研究（n=130）发现，在抗感染等基础上应用乌司他丁（20 万 U/ 次，3 次 /d；治疗 3 d 后改为 10 万 U/ 次，3 次 /d，治疗 3 d）可提高严重脓毒症患者治疗 7 d 后 CD_3^+、CD_4^+ 细胞数及 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值、APACHE Ⅱ评分、MOF 评分、格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale，GCS）评分，且恶心、呕吐、腹泻、便秘及皮疹等不良反应发生率与对照组相比无统计学差异。WANG 等[37]进行的一项包含 13 个 RCT 和 2 个前瞻性研究的 Meta 分析（n=1 358）结果显示，乌司他丁（10~30 万 U/ 次，1 次 /8~12 h，治疗 5~8 d 或 0.5 万 U/kg，1 次 /12 h，治疗 5 d 或 100 万 U/ 次，1 次 /d）可有效降低脓毒症和脓毒性休克患者血清 IL-6 及 TNF-α 水平、APACHE Ⅱ评分、多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）发生率〔OR=0.30，95%CI（0.18，0.49），P<0.001〕、全因死亡率〔OR=0.48，95%CI（0.35，0.66），P<0.001〕，提高患者血清 IL-10 水平，且未发生明显药物不良反应。KARNAD 等[38]通过一项包含 7 个中心的多中心 RCT（n=114）发现，乌司他丁（20 万 U/ 次，1 次 /12 h，治疗 5 d）可降低严重脓毒症患者新发器官衰竭发生率（观察组、安慰剂组新发器官衰竭发生率分别为 18.18%、44.07%）、28 d 全因死亡率（观察组、安慰剂组 28 d 全因死亡率分别为 7.3%、20.3%），增加患者无呼吸机天数，缩短患者住院时间，并证实应用乌司他丁是严重脓毒症患者 28 d 全因死亡的独立保护因素〔OR=0.26，95%CI（0.07，0.95），P=0.042〕。XU 等[39]通过一项回顾性研究发现，乌司他丁〔20 万 U/ 次（标准化后），3 次 /d（治疗时间不详）〕可有效降低严重脓毒症患者 28 d 死亡率。

3.4　重症肺炎患者如何应用乌司他丁?

推荐意见 4：针对重症肺炎患者，建议在常规治疗的基础上应用乌司他丁（推荐强度评分：3.8 分）。

推荐剂量：20 万 U/ 次，2~3 次 /d，静脉滴注 / 静脉推注。

重症肺炎患者多存在免疫系统功能紊乱，而细菌内毒素可进一步促进炎性递质释放并经级联反应诱发系统性炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS），继而导致病情加剧[40]。动物实验表明，乌司他丁可有效降低气道内滴注肺炎克雷伯菌菌液诱导的重症肺炎大鼠血清 IL-6、IL-8 水平，提高大鼠血清 IL-10 水平，提示乌司他丁对重症肺炎大鼠炎症反应具有调控作用[41]。

ZHANG 等[42]通过对 97 例老年重症肺炎患者进行研究发现，在抗感染及呼吸支持等治疗的基础上应用乌司他丁（25 万 U/ 次，2 次 /d，治疗 14 d）可降低患者治疗 14 d 后 IL-1β、IL-6、TNF-α、超敏 C 反应蛋白水平，改善患者血气分析指标及肺功能指标如一秒用力呼气容积、用力肺活量及"一秒率"。高莹等[43]通过对 150 例重症肺炎患者进行回顾性研究发现，乌司他丁（20 万 U/ 次，2 次 /d，治疗 7 d）不仅可减轻患者治疗 7 d 后炎症反应，还可降低肺

表面活性蛋白（surfactant protein，SP）-A、SP-B、SP-C、SP-D水平，继而改善肺功能指标如峰值呼气流量、最大呼气中段流量、最大呼气压、最大吸气压等。余志远等[44]通过对15个RCT进行Meta分析（n=1 373）发现，联合使用乌司他丁（20万U/次，2~3次/d，治疗7~10 d）能有效提高重症肺炎患者氧合指数并缩短患者平均住院时间。

3.5 ARDS是否可以应用乌司他丁？时机和剂量是什么？

推荐意见5：针对ARDS患者，在常规治疗的基础上，可考虑应用乌司他丁（推荐强度评分：3.8分）。

推荐剂量：20万U/次，3次/d，静脉滴注/静脉推注；可根据年龄、症状适当增减剂量。

急性胰腺炎、休克、肺部或全身严重感染、中毒、烧伤、严重创伤、大手术等患者均会出现过度且持续的炎症反应甚至导致肺泡上皮细胞及肺微血管内皮细胞损伤、血管通透性升高，进而引发ARDS[45]。动物实验表明，乌司他丁可减轻二次打击（吸烟和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌诱导的）ARDS猪模型炎症反应，改善其跨膜液体交换，进而改善肺泡毛细血管通透性，抑制肺水肿，改善血流动力学和气体交换，且对乌司他丁具有剂量依赖性[46]。

ZHANG等[47]进行的一项关于国内应用乌司他丁治疗ARDS疗效的Meta分析（包含33个RCT，n=2 344）结果显示，在呼吸支持等常规治疗的基础上应用乌司他丁（最低3万U/次，4次/d，最高200万U/次，2次/d，治疗3~12 d）不仅可有效降低患者血清炎性因子TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8水平，还可有效降低患者呼吸频率、呼吸机相关肺炎发生率〔RR=0.50，95%CI（0.36，0.69），P<0.001〕、病死率〔RR=0.51，95%CI（0.43，0.61），P<0.001〕，增加氧合指数，缩短机械通气时间、ICU住院时间及总住院时间。LENG等[48]进行的一项关于乌司他丁治疗急性肺损伤（acute lung injury，ALI）/ARDS疗效的Meta分析（包含29个RCT，n=1 726）结果显示，乌司他丁（最低5万U/次，1次/d，最高60万U/次，4次/d，治疗2~10 d）可有效改善患者氧合状况，降低患者ICU死亡率〔RR=0.48，95%CI（0.38，0.59），P<0.001〕，缩短患者ICU住院时间。李文放等[49]进行的一项随机双盲试验（n=56）发现，静脉推注乌司他丁（总量60万U/d）相较静脉推注甲泼尼龙（120 mg/d）不仅可有效改善ARDS患者治疗7 d后氧合指标与血流动力学，而且可降低患者病死率（28.57%与42.86%）、缩短患者平均住院时间，避免应激性溃疡、高血糖等并发症的发生。

3.6 急性中毒时应用乌司他丁的研究有哪些？如何应用乌司他丁？

3.6.1 急性百草枯中毒

推荐意见6：针对急性百草枯中毒患者，在常规治疗的基础上，可考虑尽早联合应用乌司他丁（推荐强度评分：3.6分）。

推荐剂量：20~30万U/次，2次/d，静脉滴注/静脉推注。

由于急性百草枯中毒致死率高、患者预后差，因此自2020年起我国已全面禁止销售、使用百草枯，但临床上仍偶有急性百草枯中毒病例。急性百草枯中毒导致器官损伤的主要分子机制包括氧化还原循环、细胞内氧化应激、促炎/抗炎反应失衡所致细胞损伤、凋亡、自噬等[50-51]。细胞及动物实验表明，乌司他丁可通过减少氧化应激而减轻急性百草枯中毒所致Ⅱ型肺泡上皮细胞损伤，提高细胞存活率[52]；同时，乌司他丁也可减少急性百草枯中毒所致肾细胞凋亡[53]。

雒番阳等[54]通过对158例急性百草枯中毒患者进行回顾性研究发现，在常规治疗及血液灌流的基础上应用乌司他丁（30万U/次，1次/d或20万U/次，2次/d，治疗7 d）可延长患者存活时间，而应用较高剂量的乌司他丁（30万U/次，2次/d，治疗7 d）还可有效降低患者28 d内ARDS、肺纤维化、MODS发生率及28 d死亡率（观察组、对照组28 d死亡率分别为24.2%、41.4%）。刘宏宇等[55]通过对392例急性百草枯中毒患者进行回顾性研究并通过倾向性评分进行匹配（n=124）发现，乌司他丁（20万U/次，2次/d，治疗7 d）可有效降低患者治疗7 d后TNF-α、IL-6及纤维化指标如Ⅳ型胶原、细胞间黏附分子1、基质金属蛋白酶9水平，提高患者治疗7 d后SOD水平，降低肺纤维化、肝肾功能损伤发生率及病死率（观察组、常规治疗组病死率分别为38.70%、56.45%）。冯筑生等[56]对7个病例对照研究进行Meta分析（n=400）发现，乌司他丁（20~30万U/次，2次/d，治疗3~10 d）可有效降低急性百草枯中毒患者病死率〔OR=0.48，95%CI（0.32，0.71），P<0.001〕及肺纤维化发生率〔OR=0.44，95%CI（0.21，0.90），P=0.02〕。

3.6.2 重度急性有机磷中毒（acute organophosphorus pesticide poisoning，AOPP）

推荐意见7：针对重度AOPP患者，在常规治疗的基础上，可考虑尽早联合应用乌司他丁（推荐强度评分：3.6分）。

推荐剂量：10~40万U/次，3次/d，静脉滴注/静脉推注。

除有机磷本身的神经毒性和对乙酰胆碱酯酶活性的抑制作用外，AOPP所致炎症反应及氧化应激损伤也在其诱导的神经毒性作用中发挥着重要作用，而由于胰腺α细胞、内皮细胞、淋巴细胞等非神经细胞也可表达胆碱能成分，因此这些细胞也是AOPP的靶细胞[57-59]。

研究表明，在常规治疗及血液净化等的基础上应用乌司他丁（20万U/次，2次/d，治疗7~10 d或20万U/次，3次/d，治疗5 d）可有效降低AOPP患者TNF-α、IL-6等炎性因子水平[60-61]，进而减轻AOPP所致脏器损伤[62]。景慧等[63]研究（n=60）、刘雅东等[64]研究（n=69）均证实，在常规治疗及血液灌流的基础上应用乌司他丁（10万U/次，2或3次/d，治疗7 d）不仅可提高重度AOPP患者治疗第7天胆碱酯酶活性并加快胆碱酯酶恢复速度，而且可降低并发症发生率。苏进强等[65]进行的一项前瞻性非RCT（n=72）证实，乌司他丁（40万U/次，3次/d，治疗7 d）联合血液灌流、血液透析治疗AOPP未发生药物相关不良反应。徐鑫等[66]研究（n=48）发现，乌司他丁（40万U/次，3次/d，治疗7 d）不仅可有效降低重度AOPP患者心肌损伤指标（包括心肌肌钙蛋白T、肌酸激酶同工酶及乳酸脱氢酶）及肝功能指标（包括天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶及γ-谷氨酰转移酶），而且可有效降低肺泡-动脉氧分压差及肺损伤相关指标如SP-A、SP-B水平，提高最大吸气压。

3.6.3 重度急性一氧化碳中毒（acute carbon monoxide poisoning，ACOP）

推荐意见8：针对重度ACOP患者，在常规治疗的基础上，可考虑尽早联合应用乌司他丁（推荐强度评分：3.4分）。

推荐剂量：10~30万U/次，3次/d，静脉滴注/静脉推注。

ACOP患者体内一氧化碳除可与血红蛋白竞争性结合导致组织氧供障碍外，还可与心肌肌红蛋白结合导致心脏功能障碍；同时，一氧化碳与线粒体中细胞色素C氧化酶结合不仅可导致细胞能量代谢障碍，还可导致氧化应激损伤及炎症级联反应，进而诱发或加重心脏和神经损伤[67-68]。此外，过量一氧化碳还可导致血小板活化并释放髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO），进而引发氧化损伤及炎症反应级联放大。

李湘民[69]研究（n=26）发现，乌司他丁（30万U/次，3次/d，治疗5 d）可有效抑制ACOP患者TNF-α、IL-6水平升高趋势。杨俊礼等[70]进行的一项前瞻性研究（n=96）发现，对于合并心脏损伤、应用有创机械通气但因多种原因无法接受高压氧治疗的重度ACOP患者，在常规治疗、对症治疗及间断纯氧吸入的基础上应用乌司他丁（10万U/次，1次/8 h，治疗7 d）可有效缩短患者昏迷时间并改善患者治疗7 d后左心室射血分数、左心室舒张末期内径、左心室短轴缩短率等心功能指标及肌酸激酶同工酶水平。王璞等[71]研究（n=123）发现，乌司他丁（10万U/次，1次/8 h，治疗14 d）可有效降低ACOP患者治疗14 d后心电图异常发生率（观察组、对照组治疗14 d后心电图异常发生率分别为4.84%、11.48%）及死亡率（观察组、对照组死亡率分别为1.61%、6.56%）。

3.7 重症中暑是否可以应用乌司他丁？应用时机及剂量是什么？

推荐意见9：针对重症中暑患者，在常规治疗的基础上，可考虑尽早联合应用乌司他丁（推荐强度评分：3.8分）。

推荐剂量：10~20万U/次，2~3次/d，静脉滴注/静脉推注。

在重症中暑的发生、发展过程中，炎性因子如IL-1β、IL-6、IL-10等所参与的SIRS对于MODS的发生及受损组织的功能恢复均具有重要影响[72]。动物实验表明，乌司他丁可有效减轻重症中暑横纹肌溶解大鼠模型炎性因子释放水平，并改善其肾脏功能[73]；可有效减轻重症中暑小鼠模型肠黏膜屏障功能损伤，而肠黏膜屏障功能与中暑并发SIRS有关[74]。此外，乌司他丁还可有效减轻重症中暑小鼠模型下丘脑神经元凋亡，进而提高其耐热性[75]。

李冰等[76]研究（n=90）发现，在常规治疗及血液净化的基础上应用乌司他丁（20万U/次，1次/12 h，治疗5 d）可通过减少中暑患者外周血、肺泡灌洗液中缺氧诱导因子1α、巨噬细胞移动抑制因子表达水平而发挥肺保护作用，并减轻中暑所致急性肺损伤严重程度。陈怿等[77]通过对90例重症中暑并接受机械通气治疗的患者进行前瞻性RCT发现，乌司

他丁（20万U/次，2次/d，治疗5 d）可有效降低患者治疗第3、5天肺泡灌洗液、肺泡巨噬细胞培养上清液中IL-6、TNF-α水平，改善患者氧合指数并降低Murray急性肺损伤评分，缩短患者机械通气时间、ICU住院时间。叶珏明等[78]研究（*n*=48）也发现，乌司他丁（10万U/次，1次/8 h，治疗6 d）可有效减轻中暑伴MOF患者治疗第7天血清IL-6、TNF-α水平。童华生等[79]研究（*n*=50）发现，乌司他丁（20万U/次，2次/d，治疗4 d后改为10万U/次，2次/d，治疗6 d）不仅可有效降低重症中暑患者外周血循环内皮细胞数量，还可有效降低患者血清血管假性血友病因子和血栓调节蛋白水平，进而改善患者血管内皮功能。韩魁等[80]研究（*n*=88）证实，乌司他丁（10万U/次，1次/8 h，治疗7 d）联合连续性血液净化（continuous blood purification，CBP）可有效减轻热射病患者血管内皮损伤。LU等[81]研究（*n*=40）证实，在常规治疗的基础上采用乌司他丁（10万U/次，3次/d，治疗7 d）联合CBP可有效改善热射病患者MODS恢复效果、生存情况并降低患者病死率。

3.8 对于重度烧伤患者，乌司他丁的应用时机及剂量是什么？

推荐意见10：针对重度烧伤患者，在常规治疗的基础上，可考虑尽早联合应用乌司他丁（推荐强度评分：3.8分）。

推荐剂量：10~60万U/次，2~4次/d，静脉滴注/静脉推注；可根据年龄、症状适当调整剂量。

烧伤患者常伴有皮肤和软组织热损伤、炎性递质及脂质过氧化活性氧大量释放，一方面可导致微血管通透性增加并造成血管内液体外渗、组织灌注不足，另一方面过度激活的炎症反应也可直接导致脏器损伤[82]。休克、MOF、脓毒症是导致烧伤患者死亡的常见原因。动物实验表明，乌司他丁可有效减轻猪烧伤模型脂质过氧化损伤并减少复苏液体量[83]；可通过抑制全身及心肌炎症反应和氧化应激而减轻严重烧伤大鼠心肌损伤[84]；可通过抑制全身及肺组织炎症反应、抑制肺组织NE及MPO释放而改善肺微血管通透性，进而改善严重烧伤大鼠氧合状况并减轻肺水肿[85]；可有效降低严重烧伤大鼠全身炎症反应程度及MPO水平，并改善心、肺、肾、小肠血管通透性及含水量[86]。《烧伤医学》建议将乌司他丁用于减轻烧伤患者炎症反应，针对重度烧伤患者给予乌司他丁（60万U/次，4次/d）治疗[87]。

HUANG等[88]进行的一项开放性、前瞻性研究（*n*=34）发现，乌司他丁（10万U/次，3次/d，治疗7 d）可有效改善重度烧伤患者心肌肌钙蛋白I、肌酸激酶同工酶水平。石龙杰等[89]研究（*n*=60）证实，乌司他丁（10万U/次或40万U/次，3次/d，治疗12 d）可有效降低重度烧伤患者血清TNF-α水平和SIRS发生率，提高患者血清IL-10水平，减轻患者肝、肾功能损伤，且应用高剂量乌司他丁的疗效优于低剂量乌司他丁。李俊聪等[90]研究（*n*=40）发现，乌司他丁（80万U/次，2次/d，治疗7 d）不仅可有效下调重度烧伤患者$CD_4^+CD_{25}^+$调节性T细胞比例并改善细胞功能、免疫抑制状态，还可有效促进CD_{14}^+单核细胞人类白细胞抗原表达的恢复，进而促进免疫功能恢复，调控免疫功能紊乱。郑伟基[91]研究（*n*=330）发现，乌司他丁（10万U/次或20万U/次，1次/8 h，治疗7 d）可有效降低烧伤患者创面脓毒症发生率（低剂量组、高剂量组、对照组创面脓毒症发生率分别为9.09%、5.45%、15.45%），缩短创面愈合时间及总住院时间，且应用高剂量乌司他丁的疗效优于低剂量乌司他丁。ABHYANKAR等[92]进行的一项回顾性研究（*n*=97）证实，针对烧伤面积达41%~80%的急性重度烧伤患者，在常规治疗的基础上应用乌司他丁（10万U/次，1次/8~12 h，平均治疗8.8 d）治疗者病死率（50.00%）显著低于对照组（77.27%）。

3.9 严重创伤是否可以应用乌司他丁？

推荐意见11：针对严重创伤患者，在常规治疗的基础上，可考虑尽早联合应用乌司他丁（推荐强度评分：3.6分）。

推荐剂量：10~30万U/次，2~3次/d，静脉滴注/静脉推注。

严重创伤患者会出现免疫功能抑制及与之相矛盾的促炎反应，而随着病情进展，患者全身及器官特异性炎症反应加剧并导致免疫功能与炎症反应平衡失调，进而导致其他器官损伤、MODS甚至死亡[93]。有研究表明，乌司他丁可有效改善严重创伤患者免疫功能抑制状态，并具有调控炎症反应的作用[94]。动物实验表明，乌司他丁可有效减轻严重创伤大鼠模型脑组织IL-1β、IL-6、TNF-α、NF-κB水平及氧化应激损伤，减少海马细胞凋亡，进而改善创伤性脑损伤后脑组织水肿及神经功能[95]；可有效降低肺挫伤大鼠模型肺泡灌洗液中性粒细胞计数、TNF-α水平，进而减轻急性肺损伤相关炎症反应、氧化应激[96]。

刘涵等[97]研究（*n*=40）发现，早期应用乌司他丁（10万U/次，3次/d，治疗7 d）可有效提高严重

多发伤患者 CD_3^+、CD_4^+ 细胞数及 CD_4^+/CD_8^+ 细胞比值，进而促进 T 细胞亚群恢复；可有效降低患者 IL–6、TNF–α 水平，进而抑制炎症反应；可有效缩短患者 ICU 住院时间和总住院时间，降低并发症发生率（观察组、对照组并发症发生率分别为 10%、40%）。也有研究表明，乌司他丁（40 万 U/ 次，2 次 /d，治疗 7 d）可有效改善创伤性凝血病患者凝血功能，降低患者 MODS 发生率、30 d 死亡率[98–99]。DU 等[100]研究（*n*=87）发现，乌司他丁（20 万 U/ 次，2 次 /d，治疗 7 d）可有效降低重型颅脑损伤患者治疗 7 d 后血浆 C 反应蛋白、IL–6、内皮素水平及消化道出血发生率（观察组、对照组消化道出血发生率分别为 24.39%、45.65%），提高患者治疗 7 d 后 SOD 水平。HUI 等[101]进行的一项 RCT（*n*=92）发现，乌司他丁（20 万 U/ 次，2 次 /d，治疗 7 d）可有效提高重型颅脑损伤患者颈静脉血氧饱和度、脑氧摄取率，降低患者颈内静脉血乳酸盐含量、动静脉氧饱和差、30 d 胃肠道出血发生率（观察组、对照组胃肠道出血发生率分别为 23.91%、43.48%）、30 d 死亡率（观察组、对照组死亡率分别为 17.39%、32.61%），进而改善患者脑氧代谢。段小丽等[102]通过对 7 个 RCT 进行 Meta 分析（*n*=395）发现，乌司他丁（10~30 万 U/ 次，1~2 次 /d，治疗 5~7 d）可有效改善创伤后 ALI 患者氧分压、氧合指数及呼吸功能，降低 ARDS 发生率〔OR=0.34，95%CI（0.20，0.60），P<0.05〕和病死率〔OR=0.31，95%CI（0.15，0.65），P<0.05〕。

3.10 心搏骤停可以应用乌司他丁吗？应用时机及剂量是什么？

推荐意见 12：针对心搏骤停患者，建议在自主循环恢复后，在常规治疗基础上尽早应用乌司他丁（推荐强度评分：3.5 分）。

推荐剂量：20 万 U/ 次，2 次 /d，静脉推注；可根据年龄、症状适当调整剂量。

心搏骤停时组织缺血缺氧及自主循环恢复（return of spontaneous circulation，ROSC）后再灌注损伤、免疫反应紊乱、炎症反应、氧化应激损伤等均可导致微循环损伤和器官组织损伤，进而导致器官功能受损，其中脑功能损伤及心脏功能障碍尤为常见，会严重影响患者生存质量[103–105]。HAYAKAWA 等[106]通过对 36 例院外心搏骤停后 ROSC 患者进行前瞻性研究发现，其 NE 水平与心搏骤停持续时间呈正比，但可水解 NE 的内源性尿胰蛋白酶抑制剂却合成不足，因此尿胰蛋白酶抑制剂缺乏可能与心搏骤停患者复苏后综合征的发生有关。

动物实验表明，在 ROSC 后应用乌司他丁可有效降低心室颤动大鼠模型血清 TNF–α、IL–6 水平及大脑皮质 MPO、MDA 水平，并可保护存活神经元、抑制神经元凋亡，进而改善神经功能[107]；可有效改善窒息法心搏骤停大鼠模型左心室射血分数、左心室短轴缩短率、心室舒张早期与舒张末期血流速度比值（E/A 比值）等，进而改善心功能[108]；可有效降低创伤性心搏骤停猪模型血清 IL–6、TNF–α 水平，减少心、脑、肾、肠组织细胞凋亡，继而减轻 ROSC 后多器官损伤[109]。

黄渊旭等[110]研究（*n*=131）证实，在心肺复苏、高级生命支持及常规治疗的基础上应用乌司他丁（20 万 U/ 次，1 次 /12 h，累计 8 次）可有效降低治疗 24 h 后仍幸存患者血清 TNF–α、IL–6 水平并改善心肌酶、肝肾功能指标，降低 SIRS 发生率及病死率，且上述方法应用效果均优于 ROSC 后再使用乌司他丁（20 万 U/ 次，1 次 /12 h，累计 9 次）。马静等[111]研究（*n*=42）发现，ROSC 后在常规治疗的基础上即刻给予乌司他丁（20 万 U/ 次，2 次 /d，治疗 7 d）可有效改善 10 min 内 ROSC 的老年心搏骤停患者治疗 7 d 后 GCS 评分。卢俊英等[112]进行的一项回顾性研究（*n*=40）发现，在 ROSC 后即应用乌司他丁（20 万 U/ 次，1 次 /12 h，治疗 3 d）可有效改善 ROSC 时间超过 10 min 的心搏骤停患者 ROSC 后 72 h 内心肌酶、肝功能指标，并可降低患者血乳酸水平，但对 ROSC 后 72 h MODS 发生率、最终存活率无明显改善作用。胡金伦等[113]研究（*n*=81）发现，ROSC 后即刻给予乌司他丁（50 万 U/ 次，1 次 /12 h）虽可改善 ROSC 时间超过 10 min 并发 MODS 患者 ROSC 后 72 h 心肌酶、肝肾功能指标，降低血乳酸水平，减轻 MODS 严重程度，但未能改善 ROSC 后 28 d 脑功能评分或降低死亡率。张汝新等[114]研究（*n*=58）发现，ROSC 后即给予乌司他丁可有效降低 ROSC 后存活时间超过 72 h 的心搏骤停患者治疗 72 h 后 TNF–α、IL–6 水平及 28 d 内 MODS 发生率、28 d 死亡率，促进 IL–4、IL–10 水平恢复，且高剂量乌司他丁（40 万 U/ 次，2 次 /d）的疗效优于低剂量乌司他丁（20 万 U/ 次，2 次 /d）。

乌司他丁在临床常见急危重症中应用的推荐意见及推荐剂量见图 2。

4 乌司他丁的安全性和常见不良反应

有研究发现，大剂量应用乌司他丁可能导致腹泻，但受试者均可耐受且可自行缓解[115]。CHEN 等[9]

进行的乌司他丁耐受性试验发现，42例患者中仅8例次出现短暂、轻微的不良反应（包括头晕、注射部位疼痛、白细胞计数减少等），未出现严重不良事件或退出事件。此外，临床实践中还发现应用乌司他丁患者偶可见白细胞计数减少、嗜酸粒细胞增多、肝功能异常（包括天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶升高等）、过敏症状，出现恶心、呕吐、腹泻等；注射部位偶见疼痛、红、瘙痒、皮疹等。对于应用乌司他丁的患者，如发生过敏性休克、白细胞计数明显降低，则应判定为重大不良反应，建议及时终止给药并进行积极对症处理。

5 小结与展望

由于乌司他丁可抑制多种蛋白酶活性、调控炎症反应，因此其可以作为急性胰腺炎、休克、脓毒症、重症肺炎、ARDS、多种急性中毒、重症中暑、重度烧伤、严重创伤及心搏骤停等多种临床常见急危重症的治疗药物。然而，乌司他丁在上述病症中的具体作用是基于其单药作用还是与其他治疗协同所致尚不明确，仍有待进一步深入研究。此外，针对乌司他丁在各类急危重症中的作用机制及不同剂量乌司他丁的应用效果，也有必要开展多中心、前瞻性RCT以明确其在不同病症、病症不同阶段的合理用药方案及其有效性和安全性。

参与本专家共识制订的所有人员声明不存在利益冲突。

执笔人：牛泽群，宏欣，王立明，潘龙飞

执笔人单位：西安交通大学第二附属医院急诊科

《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组成员（按姓氏拼音排序）：

蔡文伟（浙江省人民医院），曾红科（广东省人民医院），陈晓辉（广州医科大学附属第二医院），陈玉国（山东大学齐鲁医院），崇巍（中国医科大学附属第一医院），杜俊凯（西安交通大学第一附属医院），范传波（青岛大学附属青岛市海慈医院），方邦江（上海中医药大学附属龙华医院），封启明（上海市第六人民医院），龚平（深圳市人民医院），何小军（《中华急诊医学杂志》编辑部），洪玉才（浙江大学医学院附属邵逸夫医院），黄烨（中国中医科学院西苑医院），蒋龙元（中山大学孙逸仙纪念医院），李培武（兰州大学第二医院），李文放（上海长征医院），梁腾霄（北京中医药大学东直门医院），刘国辉（吉林大学第一医院），鹿飞飞（《中国全科医学》杂志编辑部），路晓光（大连大学附属中山医院），马青变（北京大学第三医院），马岳峰（浙江大学医学院附属第二医院），毛恩强（上海交通大学医学院附属瑞金医院），穆叶赛·尼加提（新疆维吾尔自治区人民医院），潘龙飞（西安交通大学第二附属医院），潘曙明（上海交通大学医学院附属新华医院），潘新亭（青岛大学附属医院），裴俏（《中国急救医学》编辑部），裴红红（西安交通大学第二附属医院），钱克俭（南昌大学第一附属医院），秦历杰（河南省人民医院），宋振举（复旦大学附属中山医院），童智慧〔金陵医院（东部战区总医院）〕，谢苗荣（首都医科大学附属北京友谊医院），

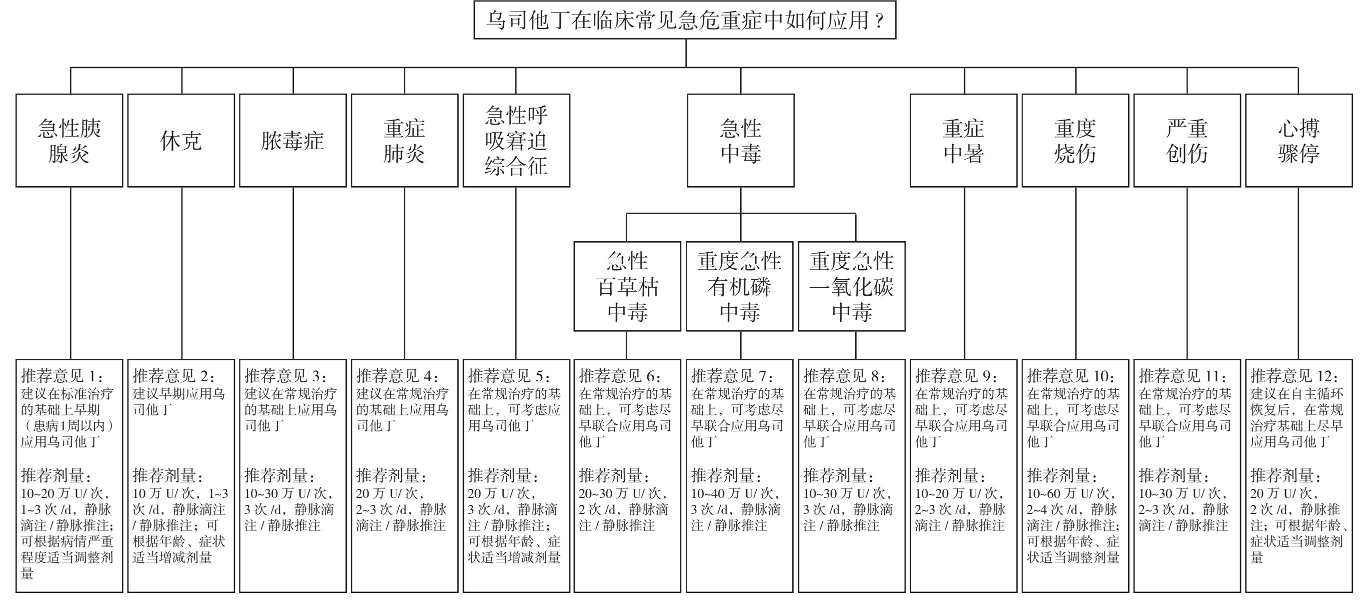


图2 乌司他丁在临床常见急危重症中应用的推荐意见及推荐剂量

Figure 2 Recommended opinions and dosage of linastatin in common clinical critical illness

邢吉红（吉林大学第一医院），徐平（自贡市第四人民医院），姚咏明（中国人民解放军总医院转化医学研究中心），詹红（中山大学附属第一医院），张斌（青海省人民医院），张国强（中日友好医院），张抗怀（西安交通大学第二附属医院），张斯龙（《中华急诊医学杂志》编辑部），张新超（北京医院），赵会民（广西医科大学第二附属医院），朱华栋（中国医学科学院北京协和医院），朱继红（北京大学人民医院），朱建军（苏州大学附属第二医院）

参考文献

[1] 齐安龙，柴艳芬，姚咏明. 乌司他丁在脓毒症中的细胞保护作用及其机制［J］. 中华医学杂志，2015，95（39）：3235-3237. DOI：10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.39.019.

[2] 刘肖君，曾敏，符秀虹，等. 乌司他丁抑制 NF-κB 通路对脓毒症急性肝损伤的保护作用［J］. 肝脏，2019，24（8）：918-920. DOI：10.3969/j.issn.1008-1704.2019.08.024.

[3] CAO C，YIN C，SHOU S，et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF-κB pathway activation and reducing inflammatory mediators［J］. Shock，2018，50（5）：595-605. DOI：10.1097/SHK.0000000000001104.

[4] CAO Y Z，TU Y Y，CHEN X，et al. Protective effect of ulinastatin against murine models of sepsis：inhibition of TNF-α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13［J］. Exp Toxicol Pathol，2012，64（6）：543-547. DOI：10.1016/j.etp.2010.11.011.

[5] LI H F，ZHAO S X，XING B P，et al. Ulinastatin suppresses endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the hippocampus of rats with acute paraquat poisoning［J］. Neural Regen Res，2015，10（3）：467-472. DOI：10.4103/1673-5374.153698.

[6] TAO Z，HU F Q，LI C F，et al. Effect of ulinastatin，a human urinary protease inhibitor，on heatstroke-induced apoptosis and inflammatory responses in rats［J］. Exp Ther Med，2017，13（1）：335-341. DOI：10.3892/etm.2016.3926.

[7] GUO W，LI Z，XIE X，et al. Urinary trypsin inhibitor attenuates acute lung injury by improving endothelial progenitor cells functions［J］. Cell Physiol Biochem，2015，36（3）：1059-1068. DOI：10.1159/000430279.

[8] WANG C L，LI N，MA T，et al. Ulinastatin promotes T lymphocyte apoptosis in rats with severe acute pancreatitis via mitochondrial pathways［J］. Genet Mol Res，2015，14（2）：5511-5518. DOI：10.4238/2015.May.25.2.

[9] CHEN Q，HU C，LIU Y，et al. Safety and tolerability of high-dose ulinastatin after 2-hour intravenous infusion in adult healthy Chinese volunteers：a randomized，double-blind，placebo-controlled，ascending-dose study［J］. PLoS One，2017，12（5）：e0177425. DOI：10.1371/journal.pone.0177425.

[10] 中国医师协会急诊医师分会. 2013 中国急诊急性胰腺炎临床实践指南［J］. 中国急救医学，2013，33（12）：1057-1071. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2013.12.001.

[11] 中华医学会急诊分会，京津冀急诊急救联盟，北京医学会急诊分会，等. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识［J］. 中华急诊医学杂志，2021，30（2）：161-172. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.02.005.

[12] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会，脓毒症预防与阻断联盟. 重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识［J］. 中国急救医学，2022，42（5）：369-379. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2022.05.001.

[13] 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊共识专家组. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识［J］. 中华急诊医学杂志，2021，30（8）：937-947. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.08.005.

[14] HE H W，ZHANG H. The efficacy of different doses of ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis［J］. Ann Palliat Med，2020，9（3）：730-737. DOI：10.21037/apm.2020.04.19.

[15] ABRAHAM P，RODRIQUES J，MOULICK N，et al. Efficacy and safety of intravenous ulinastatin versus placebo along with standard supportive care in subjects with mild or severe acute pancreatitis［J］. J Assoc Physicians India，2013，61（8）：535-538.

[16] LAGOO J Y，D'SOUZA M C，KARTHA A，et al. Role of ulinastatin，a trypsin inhibitor，in severe acute pancreatitis in critical care setting：a retrospective analysis［J］. J Crit Care，2018，45：27-32. DOI：10.1016/j.jcrc.2018.01.021.

[17] 马勇，何健强，王韬，等. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的 Meta 分析［J］. 中华急诊医学杂志，2018，27（8）：912-917. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.08.018.

[18] ROBERTS B K. Basic shock physiology and critical care［J］. Vet Clin North Am Exot Anim Pract，2016，19（2）：347-360. DOI：10.1016/j.cvex.2016.01.010.

[19] CHAKRABORTY R K，BURNS B. Systemic inflammatory response syndrome［M］. In：StatPearls［Internet］. Treasure Island（FL）：StatPearls Publishing，2023.

[20] JENTZER J C，LAWLER P R，VAN DIEPEN S，et al. Systemic inflammatory response syndrome is associated with increased mortality across the spectrum of shock severity in cardiac intensive care patients［J］. Circ Cardiovasc Qual Outcomes，2020，13（12）：e006956. DOI：10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006956.

[21] PARK K H，LEE K H，KIM H，et al. The anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock［J］. J Korean Med Sci，2010，25（1）：128-134. DOI：10.3346/jkms.2010.25.1.128.

[22] 何健强，马勇，李毅，等. 乌司他丁对失血性休克患者 IL-6 和 IL-8 影响的 Meta 分析［J］. 临床急诊杂志，2018，19（10）：686-690. DOI：10.13201/j.issn.1009-5918.2018.00.008.

[23] 何健强，马勇，李毅，等. 乌司他丁对低血容量性休克疗效的 Meta 分析［J］. 临床急诊杂志，2017，18（9）：659-663. DOI：10.13201/j.issn.1009-5918.2017.09.006.

[24] 王东，徐岚，谈鹰，等. 乌司他丁对感染性休克患者的脏器保护作用及感染标志物的影响研究［J］. 中华医院感染学杂志，2017，27（7）：1474-1476. DOI：10.11816/cn.ni.2017-162875.

[25] 赵品，高金鉴，张亚军，等. 乌司他丁对创伤性休克患者肝脏和凝血功能影响的回顾性研究［J］. 国际麻醉学与复苏杂志，2016，37（4）：297-302，318. DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.04.003.

[26] 付婧，燕宪亮，许铁．乌司他丁通过抑制炎症反应及激活 Nrf2/ARE 通路提高感染性休克患者临床疗效的研究［J］．临床急诊杂志，2020，21（2）：161-164. DOI：10.13201/j.issn.1009-5918.2020.02.013.

[27] DONG R，ZHANG X，ZHAO Z. Ulinastatin as an adjuvant therapy to restricting volumes of resuscitation fluid strategy for patients with septic shock after initial management［J］. Evid Based Complement Alternat Med，2021，2021：4231454. DOI：10.1155/2021/4231454.

[28] WANG N，LIU X，ZHENG X，et al. Ulinastatin is a novel candidate drug for sepsis and secondary acute lung injury，evidence from an optimized CLP rat model［J］. Int Immunopharmacol，2013，17（3）：799-807. DOI：10.1016/j.intimp.2013.09.004.

[29] JIANG L，YANG L，ZHANG M，et al. Beneficial effects of ulinastatin on gut barrier function in sepsis［J］. Indian J Med Res，2013，138（6）：904-911.

[30] SONG Y，MIAO S，LI Y，et al. Ulinastatin attenuates liver injury and inflammation in a cecal ligation and puncture induced sepsis mouse model［J］. J Cell Biochem，2019，120（1）：417-424. DOI：10.1002/jcb.27396.

[31] WANG R，SONG W，XIE C，et al. Urinary trypsin inhibitor protects tight junctions of septic pulmonary capillary endothelial cells by regulating the functions of macrophages［J］. J Inflamm Res，2021，14：1973-1989. DOI：10.2147/JIR.S303577.

[32] LI T，JI X，LIU J，et al. Ulinastatin improves renal microcirculation by protecting endothelial cells and inhibiting autophagy in a septic rat model［J］. Kidney Blood Press Res，2022，47（4）：256-269. DOI：10.1159/000521648.

[33] ZHAO P，ZHANG L，GAO L，et al. Ulinastatin attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction by inhibiting inflammation and regulating autophagy［J］. Exp Ther Med，2020，20（2）：1064-1072. DOI：10.3892/etm.2020.8755.

[34] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会，中国人民解放军重症医学专业委员会，重症免疫研究协作组，等．脓毒症免疫抑制诊治专家共识［J］．中华危重病急救医学，2020，32（11）：1281-1289. DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20201123-00719.

[35] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会，中华医学会急诊医学分会，中国医师协会急诊医师分会，等．中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识［J］．中华急诊医学杂志，2020，29（7）：885-895. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.07.001.

[36] MENG C，QIAN Y，ZHANG W H，et al. A retrospective study of ulinastatin for the treatment of severe sepsis［J］. Medicine（Baltimore），2020，99（49）：e23361. DOI：10.1097/MD.0000000000023361.

[37] WANG H，LIU B，TANG Y，et al. Improvement of sepsis prognosis by ulinastatin：a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials［J］. Front Pharmacol，2019，10：1370. DOI：10.3389/fphar.2019.01370.

[38] KARNAD D R，BHADADE R，VERMA P K，et al. Intravenous administration of ulinastatin（human urinary trypsin inhibitor）in severe sepsis：a multicenter randomized controlled study［J］. Intensive Care Med，2014，40（6）：830-838. DOI：10.1007/s00134-014-3278-8.

[39] XU Q，YAN Q，CHEN S. Use of ulinastatin was associated with reduced mortality in critically ill patients with sepsis［J］. J Thorac Dis，2019，11（5）：1911-1918. DOI：10.21037/jtd.2019.05.03.

[40] ZILBERBERG M D，NATHANSON B H，SULHAM K，et al. Multidrug resistance，inappropriate empiric therapy，and hospital mortality in Acinetobacter baumannii pneumonia and sepsis［J］. Crit Care，2016，20（1）：221. DOI：10.1186/s13054-016-1392-4.

[41] 谭锦文．乌司他丁对重症肺炎大鼠炎症介质的调控研究［D］．广州：广州医科大学，2009.

[42] ZHANG R，MA J，ZHENG P，et al. Ulinastatin plus biapenem for severe pneumonia in the elderly and its influence on pulmonary function and inflammatory cytokines［J］. Am J Transl Res，2021，13（5）：5027-5034.

[43] 高莹，李丽，张云．乌司他丁可降低重症肺炎患者的血清炎性因子水平并改善肺功能［J］．基因组学与应用生物学，2019，38（2）：907-910. DOI：10.13417/j.gab.038.000907.

[44] 余志远，江刚．乌司他丁治疗重症肺炎疗效的 Meta 分析［J］．中国现代医学杂志，2021，31（13）：94-100. DOI：10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.017.

[45] MEHTA Y，DIXIT S B，ZIRPE K，et al. Therapeutic approaches in modulating the inflammatory and immunological response in patients with sepsis，acute respiratory distress syndrome，and pancreatitis：an expert opinion review［J］. Cureus，2021，13（9）：e18393. DOI：10.7759/cureus.18393.

[46] HANG C C，GUO Y H，LI C S，et al. Ulinastatin exerts the protective effects of lung by up-regulating aquaporins expression in a two-hit porcine model of acute respiratory distress syndrome［J］. Biomed Environ Sci，2021，34（12）：1029-1032. DOI：10.3967/bes2021.140.

[47] ZHANG X，ZHU Z，JIAO W，et al. Ulinastatin treatment for acute respiratory distress syndrome in China：a meta-analysis of randomized controlled trials［J］. BMC Pulm Med，2019，19（1）：196. DOI：10.1186/s12890-019-0968-6.

[48] LENG Y X，YANG S G，SONG Y H，et al. Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome：a systematic review and meta-analysis［J］. World J Crit Care Med，2014，3（1）：34-41. DOI：10.5492/wjccm.v3.i1.34.

[49] 李文放，陈杰．乌司他丁在急性呼吸窘迫综合征的临床应用研究［J］．中国急救医学，2006，26（9）：644-646. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2006.09.002.

[50] DINIS-OLIVEIRA R J，DUARTE J A，SÁNCHEZ-NAVARRO A，et al. Paraquat poisonings：mechanisms of lung toxicity，clinical features，and treatment［J］. Crit Rev Toxicol，2008，38（1）：13-71. DOI：10.1080/10408440701669959.

[51] CHEN J，SU Y，LIN F，et al. Effect of paraquat on cytotoxicity involved in oxidative stress and inflammatory reaction：a review of mechanisms and ecological implications［J］. Ecotoxicol Environ Saf，2021，224：112711. DOI：10.1016/j.ecoenv.2021.112711.

[52] MENG X X，WANG R L，GAO S，et al. Effect of ulinastatin on paraquat-induced-oxidative stress in human type Ⅱ alveolar epithelial cells［J］. World J Emerg Med，2013，4（2）：133-

137. DOI：10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2013.02.009.

[53] ZHANG Z J，PENG L B，LUO Y J，et al. Prospective experimental studies on the renal protective effect of ulinastatin after paraquat poisoning [J] . World J Emerg Med，2012，3 (4) ：299-304. DOI：10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.04.011.

[54] 雒番阳，刘卓，黄杨，等 . 不同剂量乌司他丁治疗急性百草枯中毒的临床对照研究 [J] . 解放军医药杂志，2016，28 (9) ：75-77. DOI：10.3969/j.issn.2095-140X.2016.09.021.

[55] 刘宏宇，张萌，刘振宁 . 基于倾向性评分匹配的血液净化联合乌司他丁治疗急性百草枯中毒的临床疗效 [J] . 中国医科大学学报，2022，51 (6) ：538-542. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2022.06.012.

[56] 冯筑生，范颖楠，尹文 . 乌司他丁治疗急性百草枯中毒的系统评价与 meta 分析 [J] . 临床误诊误治，2016，29 (6) ：68-72. DOI：10.3969/j.issn.1002-3429.2016.06.027.

[57] BANKS C N，LEIN P J. A review of experimental evidence linking neurotoxic organophosphorus compounds and inflammation [J] . Neurotoxicology，2012，33 (3) ：575-584. DOI：10.1016/j.neuro.2012.02.002.

[58] GUIGNET M，DHAKAL K，FLANNERY B M，et al. Persistent behavior deficits，neuroinflammation，and oxidative stress in a rat model of acute organophosphate intoxication [J] . Neurobiol Dis，2020，133：104431. DOI：10.1016/j.nbd.2019.03.019.

[59] CAMACHO-PÉREZ M R，COVANTES-ROSALES C E，TOLEDO-IBARRA G A，et al. Organophosphorus pesticides as modulating substances of inflammation through the cholinergic pathway [J] . Int J Mol Sci，2022，23 (9) ：4523. DOI：10.3390/ijms23094523.

[60] 关永东，雷间红，邓素贞，等 . 乌司他丁对有机磷农药中毒的免疫保护研究 [J] . 中国急救医学，2009，29 (8) ：705-707. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2009.08.011.

[61] 肖昌玉，张虹，袁艺 . HP 联合乌司他丁治疗有机磷中毒对 TNF-α、IL-6、抵抗素、内脂素的影响分析 [J] . 临床急诊杂志，2016，17 (12) ：944-947. DOI：10.13201/j.issn.1009-5918.2016.12.014.

[62] 李冬，韩文文，卢中秋 . 乌司他丁在急性中毒救治中的作用 [J] . 医学研究杂志，2014，43 (11) ：162-164.

[63] 景慧，刘晓珺，王新春 . 乌司他丁对重症有机磷中毒患者胆碱酯酶活性的影响 [J] . 哈尔滨医科大学学报，2012，46 (5) ：472-474. DOI：10.3969/j.issn.1000-1905.2012.05.016.

[64] 刘雅东，王国平 . 乌司他丁治疗重症有机磷中毒疗效观察 [J] . 陕西医学杂志，2015，44 (4) ：493-494. DOI：10.3969/j.issn.1000-7377.2015.04.051.

[65] 苏进强，黄友滔，曾宪炳，等 . 乌司他丁联合血液灌流和血液透析治疗重度急性有机磷农药中毒患者的疗效分析 [J] . 临床急诊杂志，2018，19 (10) ：691-695. DOI：10.13201/j.issn.1009-5918.2018.10.009.

[66] 徐鑫，许岚，谈鹰 . 乌司他丁治疗对重度有机磷中毒患者心、肺及肝功能的影响研究 [J] . 中国全科医学，2016，19 (S1) ：36-38.

[67] ROSE J J，WANG L，XU Q，et al. Carbon monoxide poisoning：pathogenesis，management，and future directions of therapy [J] . Am J Respir Crit Care Med，2017，195 (5) ：596-606. DOI：10.1164/rccm.201606-1275CI.

[68] KINOSHITA H，TÜRKAN H，VUCINIC S，et al. Carbon monoxide poisoning [J] . Toxicol Rep，2020，7：169-173. DOI：10.1016/j.toxrep.2020.01.005.

[69] 李湘民 . 一氧化碳中毒患者血中肿瘤坏死因子与白细胞介素 6 的变化及乌司他丁的作用 [J] . 医学临床研究，2008，25 (5) ：842-843. DOI：10.3969/j.issn.1671-7171.2008.05.027.

[70] 杨俊礼，韩永燕，李伟，等 . 乌司他丁用于早期需呼吸支持的急性重度一氧化碳中毒合并心肌损伤的疗效观察 [J] . 临床急诊杂志，2021，22 (1) ：1-5. DOI：10.13201/j.issn.1009-5918.2021.01.001.

[71] 王璞，李伟，杨俊礼，等 . 乌司他丁对急性重度一氧化碳中毒患者心肌损害的效果 [J] . 中华劳动卫生职业病杂志，2018，36 (2) ：154-156. DOI：10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.02.020.

[72] KING M A，LEON L R，MORSE D A，et al. Unique cytokine and chemokine responses to exertional heat stroke in mice [J] . J Appl Physiol (1985) ，2017，122 (2) ：296-306. DOI：10.1152/japplphysiol.00667.2016.

[73] 潘志国 . 重症中暑横纹肌溶解临床回顾分析及发病机制研究 [D] . 广州：广州中医药大学，2012.

[74] JI J，GU Z，LI H，et al. Cryptdin-2 predicts intestinal injury during heatstroke in mice [J] . Int J Mol Med，2018，41 (1) ：137-146. DOI：10.3892/ijmm.2017.3229.

[75] JI J，HONG X，SU L，et al. Proteomic identification of hippocalcin and its protective role in heatstroke-induced hypothalamic injury in mice [J] . J Cell Physiol，2019，234 (4) ：3775-3789. DOI：10.1002/jcp.27143.

[76] 李冰，杨元立，王美霞，等 . 乌司他丁对中暑急性肺损伤 HIF-1α、MIF 表达水平的影响 [J] . 国际呼吸杂志，2019，39 (21) ：1632-1637. DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.006.

[77] 陈怿，罗家劲，江东新，等 . 乌司他丁对重症中暑急性肺损伤的作用及机制研究 [J] . 解放军医学杂志，2017，42 (4) ：301-306. DOI：10.11855/j.issn.0577-7402.2017.04.06.

[78] 叶珏明，封启明，陶宝华 . 乌司他丁应用于中暑患者的疗效评价 [J] . 世界临床药物，2009，30 (3) ：170-171.

[79] 童华生，陈怿，唐柚青，等 . 乌司他丁对重症中暑患者血管内皮细胞损伤的保护作用 [J] . 广东医学，2011，32 (12) ：1574-1576. DOI：10.3969/j.issn.1001-9448.2011.12.029.

[80] 韩魁，吴忠勇，王金忠 . 乌司他丁与连续性血液净化联合治疗热射病的效果及对机体炎性反应影响研究 [J] . 中国热带医学，2019，19 (9) ：877-880. DOI：10.13604/j.cnki.46-1064/r.2019.09.16.

[81] LU B，LI M Q，CHENG S L. Clinical effectiveness of continuous blood purification in combination with ulinastatin in treating thermoplegia [J] . Eur Rev Med Pharmacol Sci，2014，18 (22) ：3464-3467.

[82] CHI Y，LIU X，CHAI J. A narrative review of changes in microvascular permeability after burn [J] . Ann Transl Med，2021，9 (8) ：719. DOI：10.21037/atm-21-1267.

[83] LUO H M，DU M H，LIN Z L，et al. Ulinastatin suppresses burn-induced lipid peroxidation and reduces fluid requirements in a Swine model [J] . Oxid Med Cell Longev，2013，2013：904370. DOI：10.1155/2013/904370.

[84] HE F，SONG Y，YING W J，et al. Effects of ulinastatin on myocardial oxidative stress and inflammation in severely burned rats［J］. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2018，22（17）：5719-5728. DOI：10.26355/eurrev_201809_15840.

[85] FANG Y，XU P，GU C，et al. Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response［J］. J Trauma，2011，71（5）：1297-1304. DOI：10.1097/TA.0b013e3182127d48.

[86] LUO H M，HU S，ZHOU G Y，et al. The effects of ulinastatin on systemic inflammation，visceral vasopermeability and tissue water content in rats with scald injury［J］. Burns，2013，39（5）：916-922. DOI：10.1016/j.burns.2012.11.004.

[87] 孙永华 . 烧伤医学［M］. 北京：人民卫生出版社，2009：135.

[88] HUANG Y，XIE K，ZHANG J，et al. Prospective clinical and experimental studies on the cardioprotective effect of ulinastatin following severe burns［J］. Burns，2008，34（5）：674-680. DOI：10.1016/j.burns.2007.08.024.

[89] 石龙杰，常朋飞，刘建刚，等 . 不同剂量乌司他丁对严重烧伤患者全身炎症反应综合征及肝肾功能的影响［J］. 中华烧伤杂志，2017，33（4）：224-227. DOI：10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.04.007.

[90] 李俊聪，胡超，杨红明，等 . 乌司他丁对严重烧伤患者免疫功能的影响［J］. 中华烧伤杂志，2016，32（6）：345-350. DOI：10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.06.009.

[91] 郑伟基 . 烧伤患者应用乌司他丁治疗后血清核因子 -κB 和环磷酸腺苷及创面组织血管内皮生长因子水平变化及意义［J］. 中华实用诊断与治疗杂志，2018，32（9）：907-910. DOI：10.13507/j.issn.1674-3474.2018.09.023.

[92] ABHYANKAR S V，VARTAK A M. Impact of ulinastatin on outcomes in acute burns patients［J］. J Burn Care Res，2018，39（1）：109-116. DOI：10.1097/BCR.0000000000000546.

[93] BORTOLOTTI P，FAURE E，KIPNIS E. Inflammasomes in tissue damages and immune disorders after trauma［J］. Front Immunol，2018，9：1900. DOI：10.3389/fimmu.2018.01900.

[94] 重庆市中西医结合学会灾害医学专业委员会，中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会，中国中西医结合学会灾害医学专业委员会 . 创伤后免疫功能紊乱临床逆转措施专家共识（2018）［J］. 中华卫生应急电子杂志，2018，4（2）：65-71. DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2018.02.001.

[95] FENG X，MA W，CHEN J，et al. Ulinastatin alleviates early brain injury after traumatic brain injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis［J］. Acta Cir Bras，2022，37（1）：e370108. DOI：10.1590/acb370108.

[96] WANG S，WANG J，CHEN X，et al. Does urinary trypsin inhibitor have a role in acute lung injury induced by pulmonary contusion：a basic research in a model of rats［J］. Am J Ther，2014，21（6）：447-452. DOI：10.1097/MJT.0b013e318299686a.

[97] 刘涵，陈翔宇，黄崧，等 . 乌司他丁对严重多发伤患者早期炎症及 T 淋巴细胞免疫反应的影响及其临床价值［J］. 第三军医大学学报，2019，41（17）：1666-1671. DOI：10.16016/j.1000-5404.201906077.

[98] 田勇，卜瑞红，解彦格，等 . 乌司他丁对创伤性凝血病患者凝血功能及炎症因子的影响［J］. 中国临床研究，2018，31（3）：369-372. DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2018.03.020.

[99] 贺华勇，刘玉梅，谭宇，等 . 乌司他丁对创伤性凝血病向多器官功能障碍综合征发生发展的作用［J］. 广东医学，2018，39（14）：2221-2224. DOI：10.3969/j.issn.1001-9448.2018.14.034.

[100] DU H G，YIN L C，HE M，et al. Application of ulinastatin in severe craniocerebral injuries［J］. Chin J Traumatol，2005，8（4）：236-239.

[101] HUI L，SHEN F，CHANG H，et al. Effects of ulinastatin on cerebral oxygen metabolism and CRP levels in patients with severe traumatic brain injury［J］. Exp Ther Med，2014，7（6）：1683-1686. DOI：10.3892/etm.2014.1666.

[102] 段小丽，张赛，涂悦，等 . 乌司他丁治疗创伤后急性肺损伤的临床效果分析［J］. 中国医药，2019，14（5）：693-697. DOI：10.3760/j.issn.1673-4777.2019.05.013.

[103] JENTZER J C，CHONDE M D，DEZFULIAN C. Myocardial dysfunction and shock after cardiac arrest［J］. Biomed Res Int，2015，2015：314796. DOI：10.1155/2015/314796.

[104] TAHSILI-FAHADAN P，FARROKH S，GEOCADIN R G. Hypothermia and brain inflammation after cardiac arrest［J］. Brain Circ，2018，4（1）：1-13. DOI：10.4103/bc.bc_4_18.

[105] SANDRONI C，CRONBERG T，SEKHON M. Brain injury after cardiac arrest：pathophysiology，treatment，and prognosis［J］. Intensive Care Med，2021，47（12）：1393-1414. DOI：10.1007/s00134-021-06548-2.

[106] HAYAKAWA M，SAWAMURA A，YANAGIDA Y，et al. Insufficient production of urinary trypsin inhibitor for neutrophil elastase release after cardiac arrest［J］. Shock，2008，29（5）：549-552. DOI：10.1097/shk.0b013e31815cfcd6.

[107] HU C L，XIA J M，CAI J，et al. Ulinastatin attenuates oxidation，inflammation and neural apoptosis in the cerebral cortex of adult rats with ventricular fibrillation after cardiopulmonary resuscitation［J］. Clinics（Sao Paulo），2013，68（9）：1231-1238. DOI：10.6061/clinics/2013(09)10.

[108] HE W，LIU Y，GENG H，et al. The regulation effect of ulinastatin on the expression of SSAT2 and AQP4 in myocardial tissue of rats after cardiopulmonary resuscitation［J］. Int J Clin Exp Pathol，2015，8（9）：10792-10799.

[109] LIU S，XU J，GAO Y，et al. Multi-organ protection of ulinastatin in traumatic cardiac arrest model［J］. World J Emerg Surg，2018，13：51. DOI：10.1186/s13017-018-0212-3.

[110] 黄渊旭，刘继海，谢桂安，等 . 乌司他丁在保护心肺复苏患者重要脏器中的意义：131 例临床分析［J］. 中国急救复苏与灾害医学杂志，2009，4（2）：91-93，100. DOI：10.3969/j.issn.1673-6966.2009.02.009.

[111] 马静，熊莉娜 . 乌司他丁早期干预对老年患者心肺复苏后脑功能的影响［J］. 武汉大学学报（医学版），2018，39（3）：478-480，484. DOI：10.14188/j.1671-8852.2017.0899.

[112] 卢俊英，王育珊，刘德新，等 . 乌司他丁干预治疗对复苏后多器官功能障碍综合征防治效果的临床观察［J］. 中国急救医学，2009，29（12）：1084-1087. DOI：10.3969/j.issn.1002-1949.2009.12.009.

[113] 胡金伦，潘浩泉，徐伟干 . 心搏骤停患者经心肺复苏抢救自主循环恢复后使用大剂量乌司他丁在改善预后中的效果［J］.

临床肺科杂志，2017，22（12）：2215-2218，2222. DOI：10.3969/j.issn.1009-6663.2017.12.022.
［114］张汝新，朱杰，王斯闻 . 不同剂量乌司他丁对心肺复苏后患者的疗效及作用机制［J］. 中国新药杂志，2012，21（1）：68-70，77.
［115］刘阳，王茜，赵慧颖，等 . 乌司他丁在中国健康成年受试者中的耐受性研究［J］. 中国临床药理学杂志，2015，31（21）：2111-2113. DOI：10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.21.008.

（收稿日期：2023-03-27；修回日期：2023-05-12）
（本文编辑：鹿飞飞）